



10 / 540187
PCT 03 / 14432

ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

A-1200 Wien, Dresdner Straße 87

IN 2003

Kanzleigebühr € 23,00
Schriftengebühr € 91,00

REC'D 28 JAN 2004	
WIPO	PCT

Aktenzeichen A 1896/2002

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass

Prof. Dr. Christian R NOE
in A-1180 Wien, Riglergasse 4/12 und
Dipl.-Ing. Martin R. WALTER
in D-65830 Kriftel, Kirschstraße 28
(Deutschland),

am **18. Dezember 2002** eine Patentanmeldung betreffend

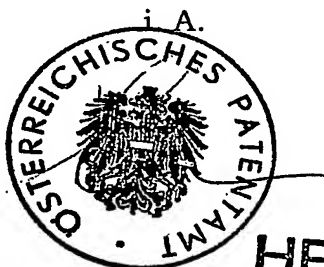
**"Verfahren zur Herstellung der R,R oder S,S konfigurierten
Glycopyrronium-Isomere",**

überreicht haben und dass die beigeheftete Beschreibung mit der
ursprünglichen, zugleich mit dieser Patentanmeldung überreichten
Beschreibung übereinstimmt.

Österreichisches Patentamt
Wien, am 28. November 2003

Der Präsident:

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



HRNCIR
BEST AVAILABLE COPY **achoberinspektor**

A 1896 / 2002

(51) Int. Cl. :

38 836

Urtext

AT PATENTSCHRIFT

(11) Nr.

(Bei der Anmeldung sind nur die eingerahmten Felder auszufüllen - bitte fett umrandete Felder unbedingt ausfüllen!)

(73)	Patentinhaber: Prof. Dr. NOE, Christian R. Dipl.-Chem. WALTER, Martin R.
(54)	Titel der Anmeldung: Verfahren zur Herstellung der R,R oder S,S konfigurierten Glycopyrronium- Isomere
(61)	Zusatz zu Patent Nr.
(66)	Umwandlung von GM /
(62)	gesonderte Anmeldung aus (Teilung): A /
(30)	Priorität(en):
(72)	Erfinder:

(22) (21) Anmeldetag, Aktenzeichen:

, A /

(60) Abhängigkeit:

(42) Beginn der Patentdauer:

Längste mögliche Dauer:

(45) Ausgabetag:

(56) Entgegenhaltungen, die für die Beurteilung der Patentierbarkeit in Betracht
gezogen wurden:

71-

Verfahren zur Herstellung des R,R (oder S,S) konfigurierten Glycopyrronium-Stereoisomers

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Anreicherung der R,R- oder S,S- konfigurierten Glycopyrronium-Isomere und deren Thienyl-Analoga mit R,S- oder S,R- Konfiguration.

Muskarinrezeptoren blockierende Substanzen (Antimuskarinika) werden weltweit in großem Umfang bei zahlreichen Krankheitsbildern eingesetzt (Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Ninth Edition, McGraw Hill, 1996; Mutschler *Arzneimittelwirkungen*, 8. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2001), wie z. B. zur Behandlung von chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen, Blasenentleerungsstörungen, Nieren- und Gallensteinkoliken sowie Irritationen der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Kanals (u.a. bei Colon irritabile).

Diese Wirkungen werden von fünf verschiedenen Muskarinrezeptor-Subtypen vermittelt. Einzelne Ligand-Stereoisomere können unterschiedliche Affinitäten an diesen fünf Rezeptor-Subtypen aufweisen und damit verschiedene – erwünschte – Wirkungen gegenüber anderen – unerwünschten – bevorzugt hervorrufen. Selektive Substanzen sind nicht selektiven Wirkstoffen wegen derer geringeren Nebenwirkungen vorzuziehen, was in einigen Fällen durch den Einsatz einzelner reiner Stereoisomere erreicht werden kann.

Das Glycopyrronium-Isomere mit der R,R-Konfiguration weist besonders günstige pharmakologische Eigenschaften auf (WO9821183). Seine Herstellung ist beschrieben (WO9821183). Glycopyrroniumbromid bzw. davon abgeleitete Verbindungen beinhalten zwei stereogene Zentren, woraus sich die Existenz von jeweils vier Stereoisomeren ergibt.

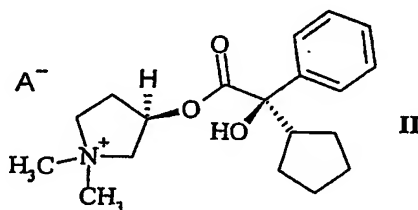
Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 3R,2'R-konfigurierten Glycopyrroniumsalzen bzw. von mit Glycopyrroniumbromid verwandten

Verbindungen mit entsprechender räumlicher Anordnung (z.B. im Fall von Thienyl aufgrund der Cahn, Ingold, Prelog-Regel = 3R,2'S-Anordnung), dadurch gekennzeichnet, dass man aus dem enantiomerenreinen Diastereomerengemisch aus 3R,2'R- und 3R,2'S- oder aus 3R,2'R- und 3S,2'R-Isomer (bzw. im Fall des Thienyl-Analoga aus dem enantiomerenreinen Diastereomerengemisch aus 3R,2'S- und 3R,2'R- oder aus 3R, 2'S- und 3S,2'S-Isomer) mittels Umkristallisieren das gewünschte Stereoisomer isoliert.

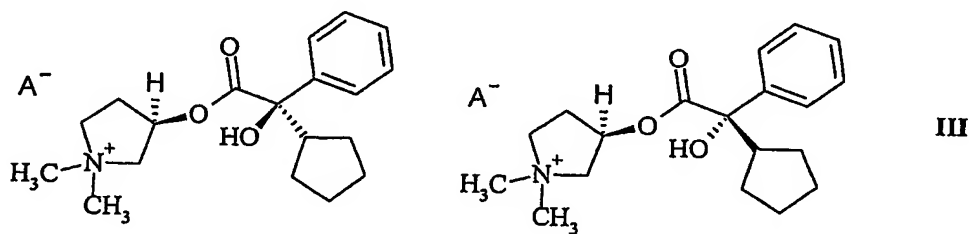
Das Verfahren ist grundsätzlich in gleicher Weise geeignet, die Antipoden (3S,2'S bei der Phenyl-Verbindung, bzw 3S,2'R beim Thienyl-Analoga) herzustellen, wenn man die Antipoden einsetzt (3S,2'S + 3S,2'R oder 3S,2'S + 3R,2'S bei der Phenyl-Verbindung, bzw 3S,2'R + 3S,2'S oder 3S,2'R + 3R,2'R beim Thienyl-Analoga).

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demgemäß ein Verfahren

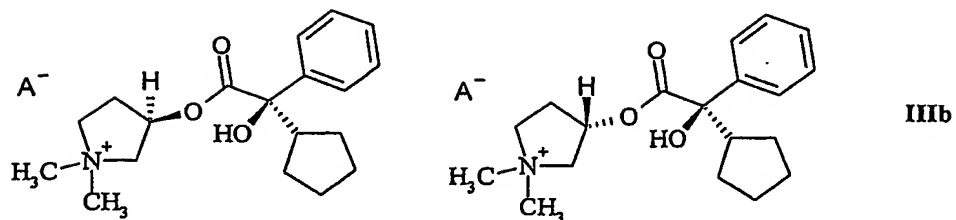
- a) zur Isolierung des 3R,2'R-Stereoisomers von Glycopyrroniumbromid oder -iodid (Formel II: A = Br oder I),



aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'R- und 3R,2'S-Isomer (Formel III)

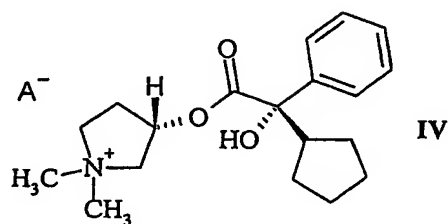


oder aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'R- und 3S,2'R-Isomer (Formel IIIb)

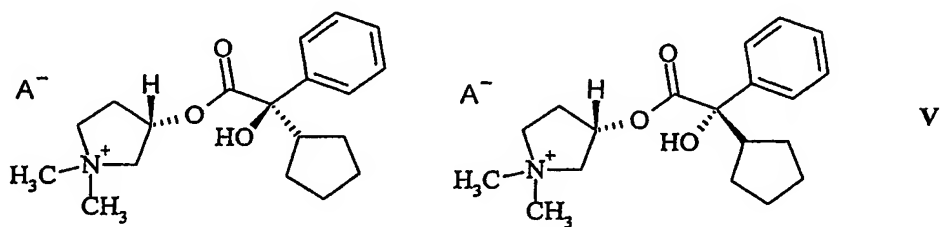


oder

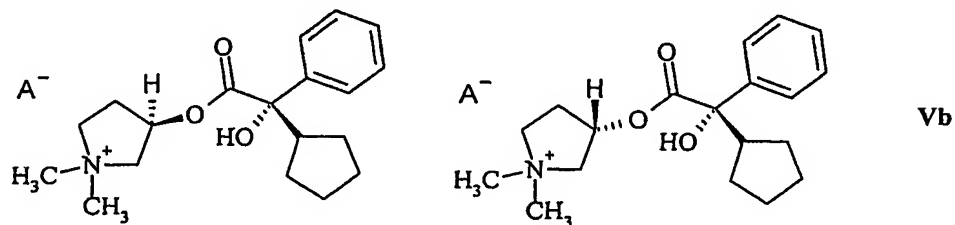
b) zur Isolierung des 3S,2'S-Isomers (Formel IV₁, A = Br oder I)



aus dem Diastereomergemisch bestehend aus dem 3S,2'R- und 3S,2'S-Isomer (Formel V)

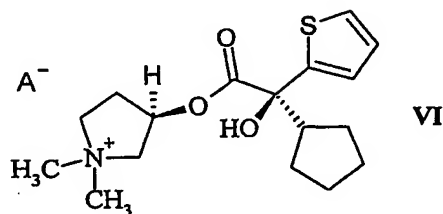


oder aus dem Diastereomergemisch bestehend aus dem 3R,2'S- und 3S,2'S-Isomer (Formel Vb)

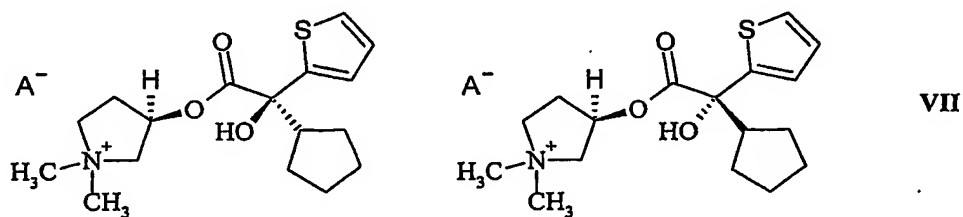


oder

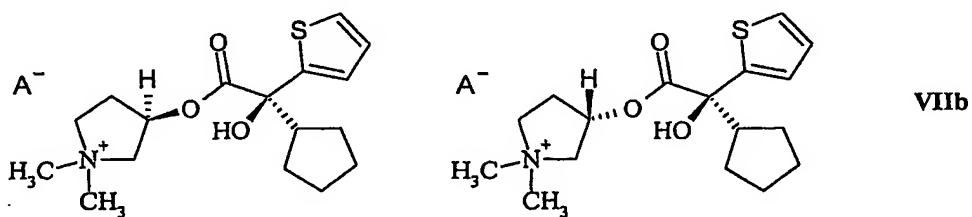
- c) zur Isolierung des 3R,2'S-Stereoisomers des Thienyl-Analogen von Glycopyrronium (Formel VI: A = Br oder I),



aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'S- und 3R,2'R-Isomer (Formel VII)

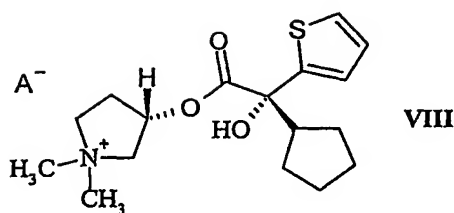


oder aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'S- und 3S,2'S-Isomer (Formel VIIb)

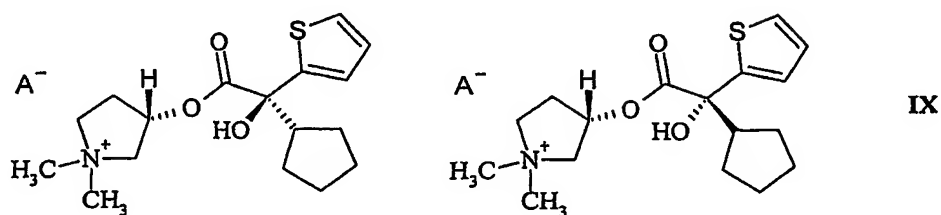


oder

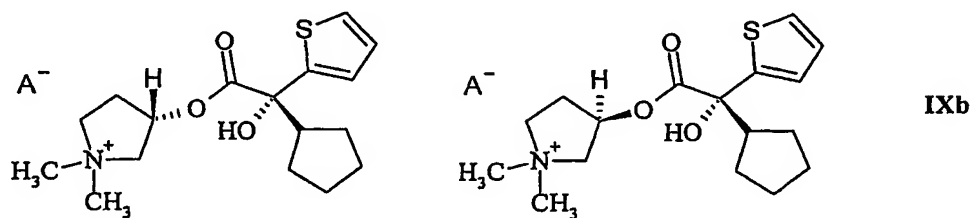
- d) zur Isolierung des 3S,2'R-Isomers (Formel VIII, A = Br oder I)



aus dem Diastereomergemisch bestehend aus dem 3S,2'S- und 3S,2'R-Isomer
(Formel IX)



oder aus dem Diastereomergemisch bestehend aus dem 3S,2'R- und 3R,2'R-Iso-
mer (Formel IXb)



das dadurch gekennzeichnet ist, dass man die oben beschriebenen Diastereomeren-gemische der quartären Verbindungen in einem geeigneten Lösungsmittel oder –gemisch umkristallisiert und dabei das jeweils gewünschte Isomer erhält.

Bei einer der Ausführungsformen der Erfindung wird bei dem Verfahren ein Lösungsmittel mit einem Wassergehalt verwendet, der dazu führt, dass nur das gewünschte Diastereomer kristallin anfällt, während das andere Diastereomer in Lösung bleibt oder als Öl anfällt.

Gemäß einem weiteren Merkmal des erfindungsgemäßen Verfahrens wird ein Lösungsmittel verwendet, in dem sich das Diastereomerengemisch gut löst und ein zweites, die Kristallisation bewirkendes Lösungsmittel zugesetzt, um die Kristallisation herbeizuführen.

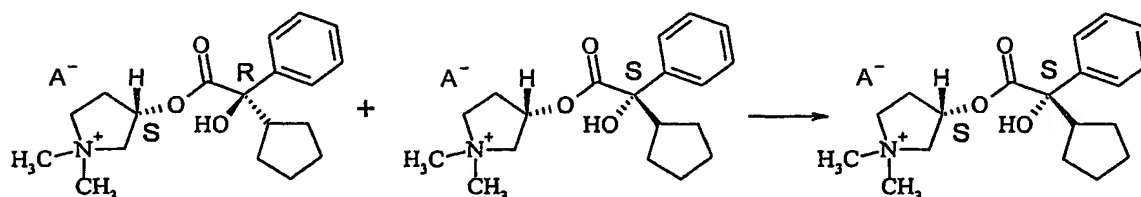
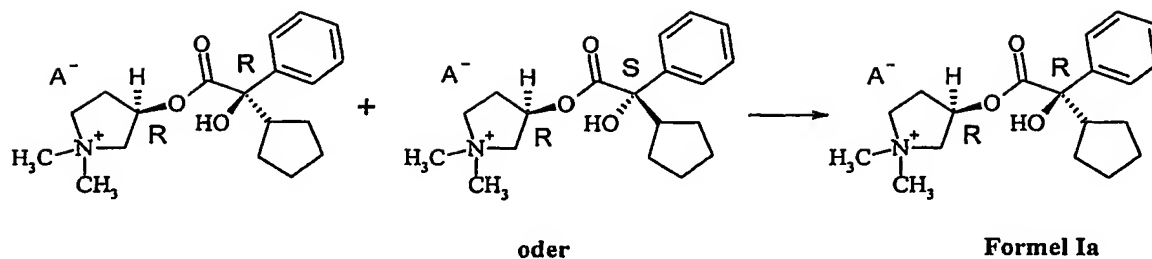
Bevorzugt werden/wird zum Lösen Methanol und/oder Ethanol verwendet und die Kristallisation mit Ethylacetat und/oder tert-Butylmethylether herbeigeführt.

Gemäß einem weiteren Merkmal wird bei dem erfindungsgemäßen Verfahren das Diastereomerengemisch in einem erhitzten Lösungsmittel gelöst und die Kristallisation durch Abkühlung erreicht.

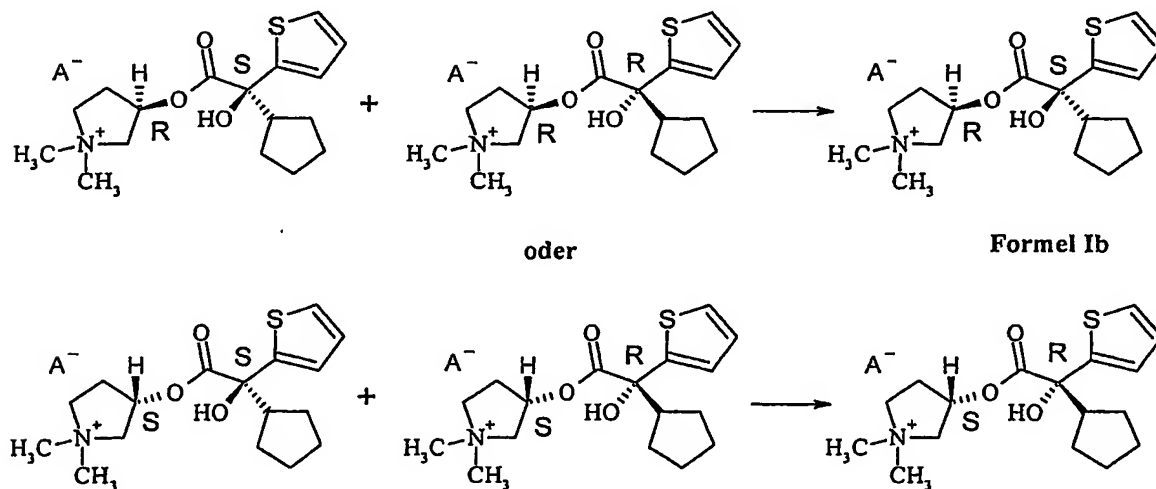
Bevorzugt wird bei dem erfindungsgemäßen Verfahren das Diastereomerengemisch in der Siedehitze in 2-Propanol oder Ethanol gelöst und die Kristallisation bei Abkühlung auf Raumtemperatur oder darunter erreicht.

Gemäß einem weiteren Merkmal der vorliegenden Erfindung wird das erfindungsgemäße Verfahren bevorzugt zur Anreicherung des 3R,2'R-Isomers von Glycopyrroniumbromid herangezogen.

Das beanspruchte Verfahren ist geeignet, das bei Verwendung des 3R-konfigurierten enantiomerenreinen Aminoalkohols und der racemischen Säure (oder einem entsprechenden Ester oder einem aktivierten Säurederivat) entstehende Diastereomerengemisch aus 3R,2'R- und 3R,2'S- Glycopyrroniumbromid oder -Iodid (Formel Ia: A = Bromid oder Iodid) bzw. bei Verwendung von 3S-konfiguriertem Aminoalkohol das entstehende Gemisch aus 3S,2'R- und 3S,2'S-Isomeren durch Kristallisation der quartären Ammoniumsalze das Isomer anzureichern, bei welchem die asymmetrischen Zentren der Aminoalkoholkomponente und der Säurekomponente die selbe Bezeichnung der Absolutkonfiguration tragen (also 3R,2'R und 3S,2'S). Durch Wiederholen der Kristallisationsprozedur lässt sich die Stereoisomerenreinheit weiter perfektionieren.



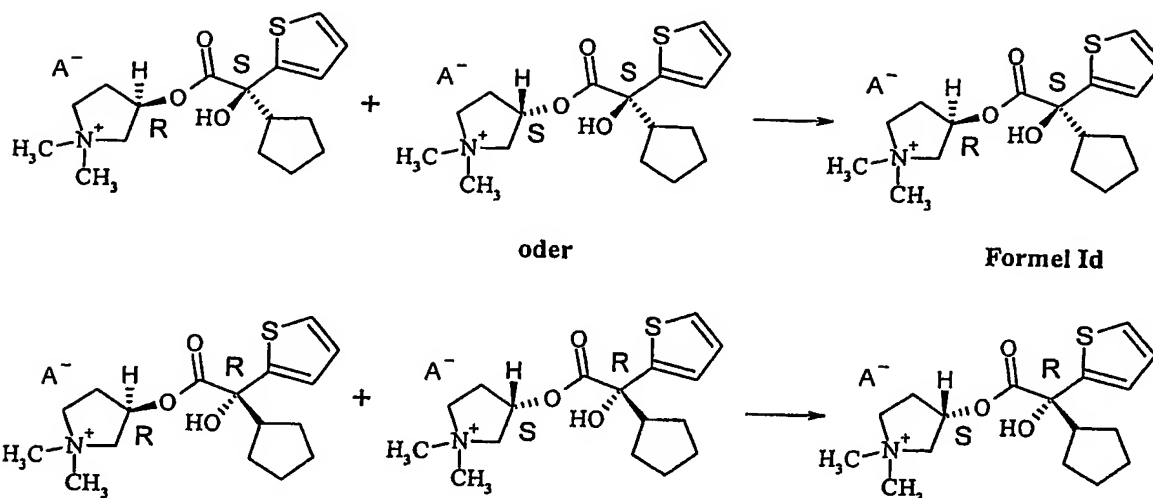
Im Falle des 2-Thienyl-Analogon (Formel Ib: A⁻ = Bromid oder Iodid) erhält man aus dem Diastereomerengemisch aus 3R,2'S- und 3R,2'R-Isomer bzw. aus dem 3S,2'R-/3S,2'S-Diastereomerengemisch auf Grund der höheren Priorität des Thienylrestes die Stereoisomere, welche die entgegengesetzte Bezeichnung der Konfiguration tragen (also 3R,2'S und 3S,2'R), aber die selbe räumliche Anordnung wie bei der Phenyl-Verbindung aufweisen.



Alternativ dazu kann man auch von einer enantiomerenreinen Säurekomponente (oder einem entsprechenden Ester oder einem aktivierten Säurederivat) und einem razemischen Aminoalkohol ausgehen und das resultierende Diastereomerengemisch nach Alkylierung zum quartären Ammoniumsalz umkristallisieren.

Chemical reaction scheme showing the formation of a cyclic sulfonium salt. The reactants are a quaternary ammonium salt and a thioester. The quaternary ammonium salt has a methyl group and a substituent R on the nitrogen. The thioester has a phenyl group and a cyclopentyl group on the sulfur. The product is a cyclic sulfonium salt where the sulfur is part of a five-membered ring, and the nitrogen is part of a six-membered ring.

Im Falle des 2-Thienyl-Analogon (Formel Id: A' = Bromid oder Iodid) erhält man aus dem Diastereomerengemisch aus 3R,2'S- und 3S,2'S-Isomer bzw. aus dem 3R,2'R-/3S,2'R-Diastereomerengemisch auf Grund der höheren Priorität des Thienylrestes die Stereoisomere, welche die entgegengesetzte Bezeichnung der Konfiguration tragen (also 3R,2'S und 3S,2'R), aber die selbe räumliche Anordnung wie bei der Phenyl-Verbindung aufweisen.



Kristallisiert man im Falle des Glycopyrroniumbromids dagegen ein Gemisch aller vier Isomere des quartären Ammoniumsalzes um, so erhält man als Feststoff eine Mischung aus 3R,2'S- und 3S,2'R-Isomer, d.h. das Isomer mit den vorteilhaftesten pharmakologischen Eigenschaften geht bei dieser Methode verloren.

Zur Isolierung der genannten Stereoisomere aus den Diastereomergemischen quartärer Ammoniumsalze ist der Einsatz verschiedener Kristallisationsmethoden möglich.

Als Solventien zur Umkristallisation sind allgemein alle Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische geeignet, in denen das Diastereomergemisch – gegebenenfalls durch Erhitzen – in Lösung gebracht und durch geeignete Maßnahmen Kristallisation hervorgerufen werden kann, wobei im Feststoff das gewünschte Isomer angereichert anfällt.

Als geeignete Maßnahmen, um in der Lösung des Diastereomeren­gemisches Kristallisation zu initiieren, seien genannt: Abkühlen der Lösung, Zusatz von weiteren Lösungsmitteln, in denen das gewünschte Isomer eine geringere Löslichkeit als im ursprünglichen Lösungsmittel aufweist, Einengen des Lösungsmittel­volumens, Entfernen einer Komponente des Lösungsmittel­gemisches, in der das gewünschte Isomer eine höhere Löslichkeit aufweist, als im verbleibenden Lösungsmittel­gemisch.

Wie festgestellt wurde, zeigt das unerwünschte Isomer ein stark hygroskopisches Verhalten, während dies bei dem gewünschten Isomer nicht zu beobachten ist. Bei einer der Ausführungsformen des beanspruchten Verfahrens, bei welchem ein Lösungsmittel mit ausreichendem Wassergehalt verwendet wird bzw. einem wasserfreien Lösungsmittel

Wasser zugesetzt wird, führt diese Eigenart dazu, dass ausschließlich das gewünschte Diastereomer kristallin anfällt, während das andere Diastereomer in Lösung bleibt oder ein abtrennbares Öl bildet.

Bevorzugt wird die Verwendung von flüchtigen Lösungsmitteln, die aus dem gewonnenen Feststoff leicht zu entfernen sind.

Besonders bevorzugt sind Lösungsmittel, aus denen ausschließlich das gewünschte Stereoisomer als Feststoff kristallisiert.

Die oben genannten Ausführungsformen können unterstützt werden, indem man bereits die Quartärnismierungen der basischen Diastereomeregemische zu den Ammoniumsalzen in einem geeigneten Lösungsmittel durchführt und somit die genannten Stereoisomere im Niederschlag angereichert erhält, während das jeweils andere Diastereomer in Lösung verbleibt. Diese Vorgehensweise ist ebenfalls Gegenstand dieser Erfindung.

Das hier beanspruchte Verfahren erlaubt es, mit geringem technischen Aufwand kostengünstig das gewünschte Stereoisomer in sehr hoher Reinheit zu erhalten.

Der Verbrauch an Edukten auf Grund der Isomerentrennung nach dem letzten Reaktionsschritt ist relativ hoch gegenüber anderen denkbaren Verfahren, bei denen die Trennung von Isomeren bei einem früheren Abschnitt des Syntheseweges erfolgt.

Dieser vermeintliche Nachteil wird jedoch durch die einfache Durchführbarkeit des beanspruchten Verfahrens überkompensiert.

Insbesondere die Tatsache, daß bei diesem Verfahren das gewünschte Isomer gegenüber dem unerwünschten Diastereomer eine drastisch erhöhte Tendenz zum Kristallisieren aufweist, macht den besonderen Vorteil dieses Verfahrens aus und verdient besondere Beachtung.

Die enantiomerenreine Aminoalkoholkomponente kann nach Techniken hergestellt werden, die in der Literatur beschrieben sind (Razematspaltung und asymmetrische Synthese: *J. Med. Chem.* 34 (1991) 1314-1328). Selbiges gilt auch für die Säurekomponente: (Razematspaltung: *Bioorg. Med. Chem.* 7 (1999) 2555-2567; asymmetrische Synthese: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9 (1999) 2037-2038). Somit ist die Durchführbarkeit des Verfahrens gegeben.

Im Hinblick auf die technische Verwertbarkeit zeigt die erfindungsgemäße Methode deutliche Vorteile gegenüber anderen denkbaren Verfahren zur Herstellung des Stereoisomers

mit den besten pharmakologischen Eigenschaften. So sind bei dem erfindungsgemäßen Verfahren keine zusätzlichen, zum Teil sehr teuren und eventuell in größeren Mengen überhaupt nicht zugänglichen, chiralen Auxilliare nötig. Der Einsatz einer einzigen enantiomerenreinen Substanz, die ohnehin Baustein des Produktes ist, reicht aus. Damit ist die Herstellung des reinen Isomers kaum aufwändiger, als die Produktion des Gemisches aus allen vier Isomeren, oder gar des sich derzeit im Handel befindlichen Isomerengemisches aus 3R,2'S- und 3S,2'R-Glycopyrroniumbromid. Im letztgenannten Fall ist das therapeutisch sinnvollste Isomer nicht einmal im Produkt enthalten.

Außerdem vermeidet das erfindungsgemäße Verfahren zusätzliche Arbeitsschritte, die bei Razematspaltungen nötig sind, wie Kristallisieren mit chiralen Basen oder Säuren, mehrfaches Umkristallisieren der entstehenden Salze, Freisetzen aus den genannten Salzen und im Falle der Säurekomponente eine vorhergehende Verseifung des Esters und eine erneute Methylesterbildung.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der Beschreibung der Erfindung und stellen keine Beschränkung der selben dar.

Beispiel 1

Herstellung von (3R,2'R)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid

(Formel Ia: A⁻ = Br⁻)

Umesterung

In einer trockenen Reaktionsapparatur werden 0,17 mol (3R)-1-Methyl-3-pyrrolidinol und 0,17 mol racemischer 2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenyllessigsäuremethylester in 800 ml n-Heptan abs. vorgelegt. Anschließend werden 400 ml Heptan zum Entfernen aller Feuchtigkeitsspuren destillativ entfernt und durch den Wasserabscheider abgelassen. Nach dem Abkühlen werden 0,9 g NaOMe (10 mol%) zugesetzt und wiederum zum Sieden erhitzt. Die übergelassene Menge Lösungsmittel wird über 5-6 h fortlaufend mittels Tropftrichter ersetzt. Nach wässriger Aufarbeitung des Reaktionsgemisches und Extraktion mit Ether wird die organische Phase über Na₂SO₄ / K₂CO₃ 2:1 getrocknet. Entfernen von Trocken- und Lösungsmittel liefert die freie Base mit 82% Ausbeute.

Quartärnierung:

Die freie Base wird durch Zugabe von 3 eq Methylbromid, gelöst in tert-Butylmethylether, quartärnert und das kristallin anfallende Produkt mit 93% Ausbeute abgesaugt. Die entstandene Diastereomerenmischung aus (3R,2'S)- und (3R,2'R)-[(2-Cyclopentyl-2-hydro-

xy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid liegt im Verhältnis von etwa eins zu eins vor.

Diastereomerentrennung durch Umkristallisation:

Das Rohprodukt wird in 250 ml Methanol gelöst, mit 300 ml Ethylacetat verdünnt und mit 450 ml Diethylether versetzt. Nach zwei Tagen werden die entstandenen Kristalle abgesaugt und ein zweites Mal umkristallisiert. Man erhält in 50%-iger Ausbeute das (3R,2'R)-Isomer.

Analytische Daten:

Aussehen: farblose Kristalle

¹H-NMR (D₂O) (300 MHz): δ = 7.55-7.52 (m, 2H, Phenyl); 7.37-7.24 (m, 3H, Phenyl); 5.42-5.34 (m, 1H); 4.67 (s, H₂O); 3.65 (dd, 1H); 3.61-3.43 (m, 2H); 3.40 (dd, 1H); 3.13-2.98 (m, 1H, Cyclopentyl-Methin); 3.04 (s, 3H, NCH₃, (3R,2'R)); 2.75 (s, 3H, NCH₃, (3R,2'R)); 2.71-2.55 (m, 1H); 2.30-2.17 (m, 1H (3R,2'R)); 1.65-1.43 (m, 7H, Cyclopentyl); 1.19-1.05 (m, 1H)

Die dazu diastereomeren Verbindungen unterscheiden sich im Wesentlichen durch die Verschiebungen folgender Signale: 3.08 (s, NCH₃); 2.91 (s, NCH₃); 2.11-1.92 (m)

Aus dem Vergleich der Integrale der Signale bei 2.75 (s, 3H, NCH₃, (3R,2'R)) und 2.91 (s, NCH₃ (Diastereomere)) ergibt sich für das R,R-Glycopyrroniumbromid ein Diastereomerenüberschuss von über 98% de. Die Enantiomerenreinheit ergibt sich aus der Verwendung von enantiomerenreinem 3R-N-Methylpyrrolidinol.

¹³C-NMR (D₂O) (50 MHz): δ = 177.1 (s, 1'-COO); 143.2 (s, Phenyl); 131.4 (d, Phenyl); 131.0 (d, Phenyl); 128.8 (d, Phenyl); 83.2 (s); 76.6 (d); 72.9 (t); 67.6 (t); 56.3 (q, NCH₃); 55.6 (q, NCH₃); 47.5 (d, Cyclopentyl-Methin); 32.4 (t); 29.2/28.8/28.7/28.4 (t, Cyclopentyl-Methylen)

Summenformel / Masse des Kations: (C₁₉H₂₈NO₃)⁺ (Br)⁻ / 318.44;

(ESI⁺)-Massenspektrum: 318.2 = M⁺

Elementaranalyse: Ber.: C 57,29 H 7,09 N 3,52; Gef.: C 57,41 H 7,00 N 3,54

Die Bestimmung der Absolutkonfiguration erfolgte mittels Röntgenstrukturanalyse.

Beispiel 2

Herstellung von (3R,2'R)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid

(Formel Ia: A⁻ = Br⁻)

Umesterung und Quartärnierung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

Die Diastereomerentrennung erfolgt mittels Umkristallisieren des Diastereomerengemisches in Isopropanol. Dazu wird das Rohprodukt in der Siedehitze in der 8-fachen Gewichtsmenge Isopropanol gelöst. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur stehen und saugt die entstandenen Kristalle ab. Diese Prozedur wird noch einmal wiederholt.

Das so gewonnene (3R,2'R)-Glycopyrroniumbromid führt zu den selben analytischen Daten, wie unter Beispiel 1 beschrieben.

Beispiel 3

Herstellung von (3R,2'R)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumiodid

(Formel Ia: A⁻ = I⁻)

Umesterung, Quartärnierung (mit Methyljodid) und Diastereomerentrennung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

Das so gewonnene (3R,2'R)-Glycopyrroniumiodid führt zu den selben NMR-spektroskopischen Daten, wie unter Beispiel 1 beschrieben.

Beispiel 4

Herstellung von (3R,2'S)-3-[(2'-Cyclopentyl-2'-hydroxy-2'-(2''-thienyl)acetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid

(Formel Ib: A⁻ = Br⁻)

Umesterung (mit (3R)-1-Methyl-3-pyrrolidinol und racemischem 2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-(2'-thienyl)essigsäuremethylester), Quartärnierung und Diastereomerentrennung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ = 7.33 (d, 1H, Thienyl); 7.13 (d, 1H, Thienyl); 6.96 (dd, 1H, Thienyl); 5.50-5.42 (m, 1H); 4.67 (s, H₂O); 3.78-3.62 (m, 2H); 3.58-3.47 (m, 2H); 3.08 (s, 3H, N-CH₃, (3R,2'S)); 3.01-2.83 (m, 4H, N-CH₃, (3R,2'S) und Cyclopentyl-Methin); 2.76-2.62 (m, 1H); 2.37-2.22 (m, 1H (3R,2'S)); 1.65-1.20 (m, 8H, Cyclopentyl-Methylen).

Die dazu diastereomeren Verbindungen (3R,2'R und 3S,2'S) unterscheiden sich im Wesentlichen durch die Verschiebungen folgender Signale: 3.11 (s, NCH₃); 3.04 (s, NCH₃); 2.15-2.03 (m).

Der Diastereomerenüberschuss wurde mittels kapillar-elektrophoretischer Methode auf über 98% bestimmt. Die Enantiomerenreinheit ergibt sich aus der Verwendung von enantiomerenreinem 3R-N-Methylpyrrolidinol.

¹³C-NMR (50 MHz, D₂O): δ = 176.2 (s, 1'-COO); 147.7 (s, Thienyl); 130.1 (d, Thienyl); 128.8 (d, Thienyl); 128.4 (d, Thienyl); 82.2 (s); 76.9 (d); 72.9 (t); 67.7 (t); 56.4 (q, NCH₃);

55.8 (q, NCH₃); 49.4 (d, Cyclopentyl-Methin); 32.5 (t); 29.2/29.0/28.7/28.4 (t, Cyclopentyl-Methylen).

Summenformel / Masse des Kations: (C₁₇H₂₈NO₃S)⁺ (Br)⁻ / 324.47

(ESI⁺)-Massenspektrum : 324.4 = M⁺.

Die Bestimmung der Absolutkonfiguration erfolgte mittels Röntgenstrukturanalyse.

Beispiel 5

Herstellung von (3S,2'S)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid

(Formel Ia: A⁻ = Br⁻)

Umesterung (mit (3S)-1-Methyl-3-pyrrolidinol und racemischem 2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylelessigsäuremethylester), Quartärnierung und Diastereomerentrennung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

Die NMR-spektroskopischen Daten entsprechen den in Beispiel 1 für die enantiomere Verbindung angegebenen Werten.

Beispiel 6

Herstellung von (3S,2'R)-3-[(2'-Cyclopentyl-2'-hydroxy-2'-(2''-thienyl)acetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid

(Formel Ib: A⁻ = Br⁻)

Umesterung (mit (3S)-1-Methyl-3-pyrrolidinol und racemischem 2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-(2'-thienyl)essigsäuremethylester), Quartärnierung und Diastereomerentrennung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

Die NMR-spektroskopischen Daten entsprechen den in Beispiel 4 für die enantiomere Verbindung angegebenen Werten.

Beispiel 7

Herstellung von (3R,2'R)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid

(Formel Ia: A⁻ = Br⁻)

Umesterung (mit racemischem 1-Methyl-3-pyrrolidinol und (2R)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylelessigsäuremethylester) und Quartärnierung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

Die Diastereomerentrennung erfolgt wie in Beispiel 2 beschrieben, mittels Umkristallisieren des Diastereomerengemisches in Isopropanol.

Die NMR-spektroskopischen Daten entsprechen den unter Beispiel 1 angegebenen Werten.

Beispiel 8

Herstellung von (3R,2'S)-3-[(2'-Cyclopentyl-2'-hydroxy-2'-(2''-thienyl)acetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid

(Formel Ib: A⁻ = Br⁻)

Umesterung (mit racemischem 1-Methyl-3-pyrrolidinol und (2S)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-(2'-thienyl)essigsäuremethylester) und Quartärnierung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

Die Diastereomerentrennung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben, mittels Umkristallisieren des Diastereomerengemisches in einer Mischung aus Methanol, Ethylacetat und Diethylether.

Die NMR-spektroskopischen Daten entsprechen den unter Beispiel 4 angegebenen Werten.

Beispiel 9

Herstellung von (3S,2'S)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid

(Formel Ia: A⁻ = Br⁻)

Umesterung (mit racemischem 1-Methyl-3-pyrrolidinol und (2S)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylessigsäuremethylester) und Quartärnierung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

Die Diastereomerentrennung erfolgt wie in Beispiel 2 beschrieben, mittels Umkristallisieren des Diastereomerengemisches in Isopropanol.

Die NMR-spektroskopischen Daten entsprechen den in Beispiel 1 für die enantiomere Verbindung angegebenen Werten.

Beispiel 10

Herstellung von (3S,2'R)-3-[(2'-Cyclopentyl-2'-hydroxy-2'-(2''-thienyl)acetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid

(Formel Ib: A⁻ = Br⁻)

Umesterung (mit racemischem 1-Methyl-3-pyrrolidinol und (2R)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-(2'-thienyl)essigsäuremethylester) und Quartärnierung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt.

Die Diastereomerentrennung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben, mittels Umkristallisieren des Diastereomerengemisches in einer Mischung aus Methanol, Ethylacetat und Diethylether.

Die NMR-spektroskopischen Daten entsprechen den in Beispiel 4 für die enantiomere Verbindung angegebenen Werten.

Beispiel 11

Herstellung von (3R,2'R)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid

(Formel Ia: A⁻ = Br⁻)

Umesterung und Quartärnierung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt, mit dem Unterschied, dass man die Methylierung in Isopropanol durchführt. Absaugen des entstehenden Niederschlages liefert ein Diastereomerenverhältnis von 98% 3R,2'R- und 2% 3R,2'S-Isomer.

Die weitere Diastereomerentrennung erfolgt wie in Beispiel 2 beschrieben. Da zur Umkristallisation bereits diastereomerenangereichertes Rohprodukt verwendet wird, erhält man eine höhere Stereoisomerenreinheit bei gleicher Anzahl der Kristallisationsschritte bzw. man benötigt zur gleichen Anreicherung eine geringere Zahl an Umkristallisationen.

Das so gewonnene (3R,2'R)-Glycopyrroniumbromid führt zu den selben analytischen Daten, wie unter Beispiel 1 beschrieben.

Beispiel 12

Herstellung von (3R,2'R)-[(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidiniumbromid

(Formel Ia: A⁻ = Br⁻)

Umesterung und Quartärnierung werden wie unter Beispiel 1 beschrieben durchgeführt, mit dem Unterschied, dass man die Methylierung in Aceton durchführt. Absaugen des entstehenden Niederschlages liefert ein Diastereomerenverhältnis von 90% 3R,2'R- und 10% 3R,2'S-Isomer.

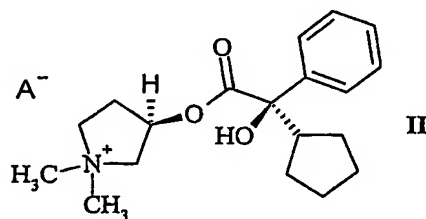
Die weitere Diastereomerentrennung erfolgt wie in Beispiel 11 beschrieben.

Das so gewonnene (3R,2'R)-Glycopyrroniumbromid führt zu den selben analytischen Daten, wie unter Beispiel 1 beschrieben.

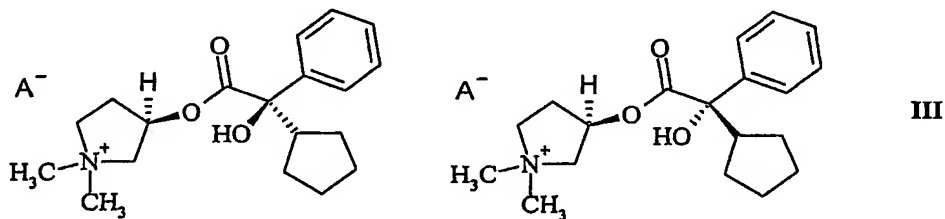
Patentansprüche:

1. Verfahren zur

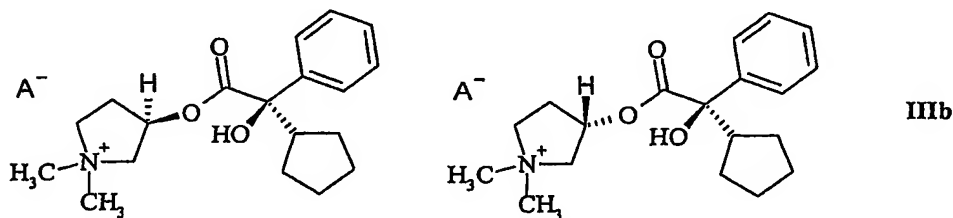
- a) Isolierung des 3R,2'R-Stereoisomers von Glycopyrroniumbromid oder -iodid (Formel II: A = Br oder I),



aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'R- und 3R,2'S-Isomer (Formel III)

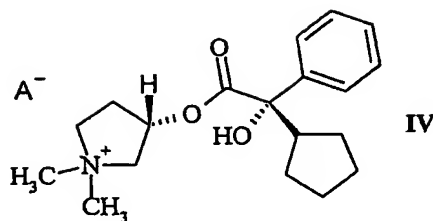


oder aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'R- und 3S,2'R-Isomer (Formel IIIb)

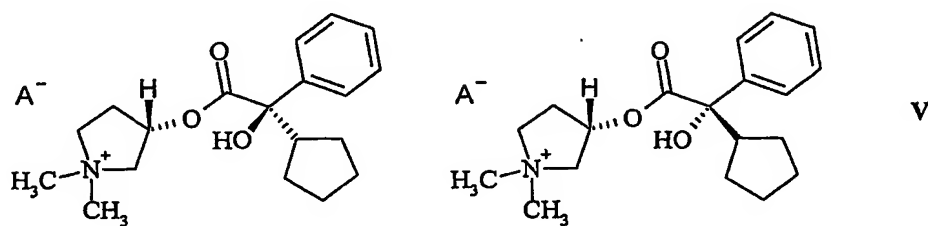


oder

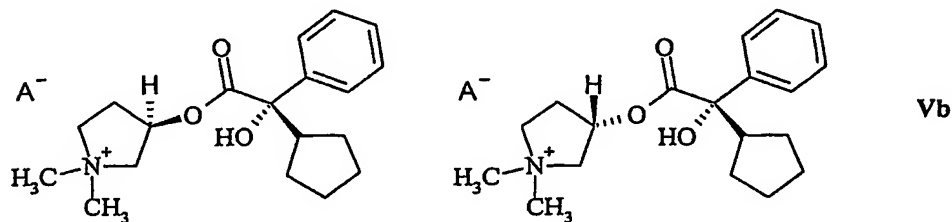
- b) Isolierung des 3S,2'S-Isomers (Formel IV, A = Br oder I)



aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3S,2'R- und 3S,2'S-Isomer (Formel V)

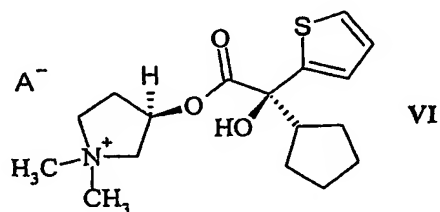


oder aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'S- und 3S,2'S-Isomer (Formel Vb)

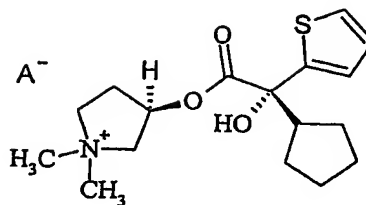
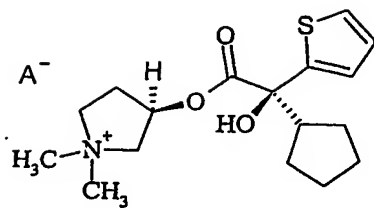


oder

c) Isolierung des 3R,2'S-Stereoisomers des Thienyl-Analogon von Glycopyrronium (Formel VI: A = Br oder I),

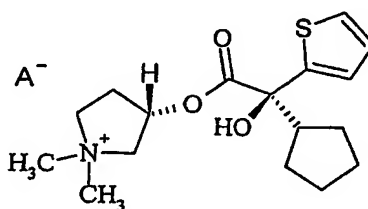
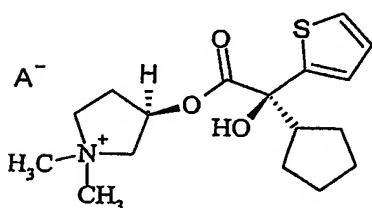


aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'S- und 3R,2'R-Isomer (Formel VII)



VII

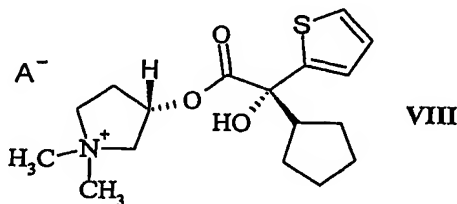
oder aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3R,2'S- und 3S,2'S-Isomer (Formel VIIb)



VIIIb

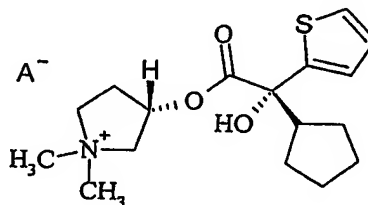
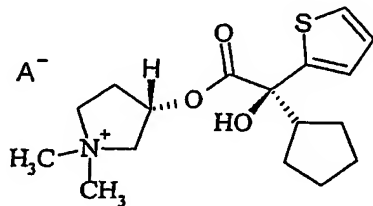
oder

d) Isolierung des 3S,2'R-Isomers (Formel VIII, A = Br oder I)



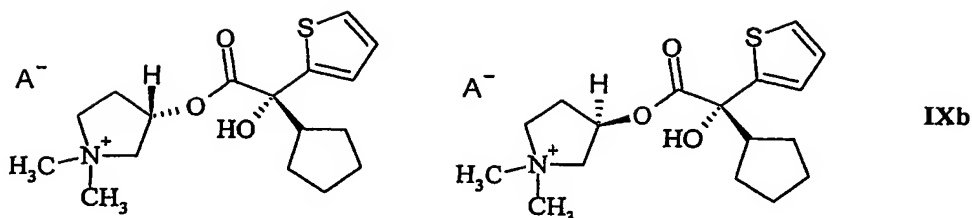
VIII

aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3S,2'S- und 3S,2'R-Isomer (Formel IX)



IX

oder aus dem Diastereomerengemisch bestehend aus dem 3S,2'R- und 3R,2'R-Isomer (Formel IXb)



das dadurch gekennzeichnet ist, dass man die oben beschriebenen Diastereomeren-gemische der quartären Verbindungen in einem geeigneten Lösungsmittel oder -ge-misch umkristallisiert und dabei das jeweils gewünschte Isomer erhält.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, bei dem Lösungsmittel mit einem Wassergehalt ver-wendet werden, der dazu führt, dass nur das gewünschte Diastereomer kristallin an-fällt, während das andere Diastereomer in Lösung bleibt oder als Öl anfällt.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, bei dem man zur Unterstützung der Diastereo-merentrennung durch Umkristallisation, bereits bei der Herstellung der genannten Di-astereomergemische der quartären Salze, ein geeignetes Lösungsmittel, wie z.B. Isopropanol oder Aceton, verwendet und somit die genannten Stereoisomere im ent-stehenden Niederschlag in angereicherter Form isoliert.
4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, bei dem ein Lösungsmittel verwendet wird, in dem sich das Diastereomergemisch gut löst und ein zweites, die Kristallisation be-wirkendes Lösungsmittel zugesetzt wird, um die Kristallisation herbeizuführen.
5. Verfahren gemäß Anspruch 4, bei dem bevorzugt zum Lösen Methanol und/oder Ethanol verwendet werden/wird und die Kristallisation mit Ethylacetat und/oder tert-Butylmethylether herbeigeführt wird.
6. Verfahren gemäß Anspruch 1, 2 oder 3, bei dem das Diastereomergemisch in einem erhitzten Lösungsmittel gelöst wird und durch Abkühlung Kristallisation erfolgt.
7. Verfahren gemäß Anspruch 6, bei dem das Diastereomergemisch in der Siedehitze in 2-Propanol oder Ethanol gelöst wird und die Kristallisation bei Abkühlung auf Raum-temperatur oder darunter erfolgt.
8. Verfahren gemäß Ansprüchen 1-7 bevorzugt zur Anreicherung des 3R,2'R-Isomers von Glycopyrroniumbromid.

Reinhold

38836

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Anreicherung der R,R- oder S,S- konfigurierten Glycopyrronium-Isomere und ihrer Thienylderivate mit R,S- oder S,R- Konfiguration.

Wien, am 18.12.2002

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.